

ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

SANTE PUBLIQUE - MEDICAMENT - PRODUITS DE SANTE - BIOLOGIE - SANTE ET ENVIRONNEMENT

Fondée le 3 août 1803 sous le nom de Société de Pharmacie de Paris

Reconnue d'utilité publique le 5 octobre 1877

VEILLE SCIENTIFIQUE

LETTRE n° 56

éditée sous l'égide de la *Commission Prospective Scientifique et Programmation*

Ce document résulte d'une veille prospective de l'Académie nationale de Pharmacie réalisée périodiquement dans le domaine de la santé et de l'innovation thérapeutique, ainsi que dans le domaine de l'environnement – santé. Elle cherche également à mettre en relief les start-ups ou « Biotechs » impliquées dans ces mêmes domaines.

Pour faciliter la lecture, les informations sont signalées par des lettres : F pour recherche fondamentale ; P pour recherche préclinique ; C pour recherche clinique.

SOMMAIRE

Mise au point

1. **Corrélation et lien de cause à effet : les limites de la méthodologie statistique (C)**

Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. **La révéfénacine pour le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (C)**
3. **Du nouveau dans la physiopathologie des céphalées et de la migraine (P)**
4. **La flunarizine : une nouvelle approche pour le traitement de l'amyotrophie spinale (P)**
5. **Un nouveau gène dans l'hypertension artérielle (F)**
6. **De l'intérêt des essais cliniques prospectifs à grande échelle (C)**
7. **Les « briques d'ADN » : un nouveau matériel pour des nano-outils 3D (F)**
8. ***Inflenzimum* en traitement préventif contre un syndrome grippal ? (C)**

Santé, Société & Environnement

9. **Contamination au plomb en Guyane (C)**
10. **Abus d'alcool, démences et maladie d'Alzheimer (C)**

Les « Biotechs » dans le domaine de la santé

VAXINANO

1. Corrélation et lien de cause à effet : les limites de la méthodologie statistique.

Les résultats de l'étude de la cohorte française « NutriNet-Santé » publiés le 15 février dernier, dans la revue *British Medical Journal*, ont été très largement commentés par les médias du fait de l'impact sur la santé des habitudes alimentaires actuelles dans de nombreux pays occidentaux.

En bref, cette cohorte portant sur plus de 100 000 participants a montré qu'entre 2009 et 2017 il y avait une corrélation significative entre une augmentation de plus de 10 % des risques de développer un cancer, notamment au niveau du sein, et la consommation régulière d'aliments dits « ultratransformés ». Ce sont par exemple les barres chocolatées, les biscuits apéritifs, les sodas et boissons sucrées aromatisées, les croquettes de volaille et de poisson, les soupes instantanées, les plats cuisinés congelés ou prêts à consommer, et tous les produits transformés avec ajout de conservateurs autres que le sel (nitrites par exemple). Les produits alimentaires principalement ou entièrement constitués de sucre, de matières grasses et d'autres substances non utilisées dans les préparations culinaires telles que les huiles hydrogénées et les amidons modifiés sont aussi incriminés. Enfin, sont aussi pris en compte les procédés industriels mis en œuvre pour les préparer, notamment l'hydrogénation, l'hydrolyse, l'extrusion, et le prétraitement par friture. Des colorants, émulsifiants, texturants, édulcorants et d'autres additifs sont souvent ajoutés à ces produits.

En soit, cette étude n'est jamais qu'une de plus à démontrer l'existence d'une telle corrélation, car on savait déjà qu'elle existait avec un risque accru de dyslipidémies, de surpoids, d'obésité et d'hypertension artérielle. Ce qui est nouveau ici, c'est d'une part qu'elle concerne le cancer et, surtout, le fait que les auteurs de cette étude ont enfin bien expliqué, notamment lors de leurs entretiens, qu'une corrélation entre deux phénomènes, aussi puissante soit-elle, ne permet pas de dire qu'il existe *de facto* un lien de cause à effet entre eux, et qu'un tel lien reste donc à démontrer. Or, avec ce qu'on sait aujourd'hui de ces études de cohortes, cette démonstration ne pourra probablement jamais être faite pour des raisons éthiques, car il faudrait, dans l'absolu, comparer sur une longue période, deux populations, les plus proches possible (du fait des différences d'habitudes alimentaires selon les pays), dont l'une consommerait de tels aliments ultra-transformés et l'autre n'en consommerait pas (sorte de groupe *placebo*).

À défaut de ne pouvoir démontrer dans l'absolu un tel lien de cause à effet, d'autres études devraient permettre de mieux comprendre l'impact relatif des différentes dimensions de la transformation des aliments (composition nutritionnelle, additifs alimentaires, matériaux de contact et contaminants néoformés) dans ces relations. À cette fin, la cohorte NutriNet-Santé se poursuit et recrute de nouveaux volontaires. Connaître de manière précise les marques et noms commerciaux des aliments industriels consommés est, par exemple, fondamental pour estimer de manière précise l'exposition aux additifs au niveau individuel étant donnée la grande variabilité des compositions entre les marques.

Source : Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *Brit Med J*. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k322>.

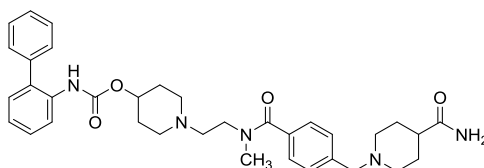
Innovations scientifiques et thérapeutiques

2. La révéfénacine pour le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) recouvre des pathologies inflammatoires des bronches et des alvéoles pulmonaires qu'elles distendent, provoquant progressivement leur obstruction et, à terme, une insuffisance respiratoire chronique. Les principales étiologies de la BPCO sont le tabagisme, l'asthme chronique, les fumées et la pollution atmosphérique.

D'après une étude sur la charge mondiale de la maladie, la prévalence s'établissait à 251 millions de cas de BPCO en 2016. Plus de 3,17 millions de personnes sont décédées d'une BPCO en 2015, ce qui correspond à 5 % de l'ensemble des décès survenus dans le monde cette année-là. Enfin, plus de 90 % des décès par BPCO se produisent dans des pays à revenu faible et intermédiaire.

Selon la Haute Autorité de Santé¹, le traitement de la BPCO comprend deux composantes complémentaires : la réduction ou l'arrêt des facteurs de risque (au 1^{er} rang desquels figure le tabagisme) et le traitement pharmacologique symptomatique auquel s'ajoutent, selon le stade et la gravité de la maladie, la réhabilitation des fonctions respiratoires et, au stade d'insuffisance respiratoire chronique, l'oxygénothérapie de longue durée et la ventilation non invasive.



Prescrite sous forme de nébulisat, la révéfénacine (antagoniste muscarinique de longue durée d'action approuvé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux, FDA) vient, le 29 janvier 2018, rejoindre l'arsenal thérapeutique des médicaments pour le traitement de la BPCO, chez l'adulte. Cette approbation fait suite à des essais de phase II² et III³ au cours desquels la révéfénacine a démontré son efficacité vis-à-vis des tests respiratoires comparatifs, notamment le volume respiratoire maximum en une seconde, avant et après traitement de 12 semaines². Les rares effets secondaires étaient comparables à ceux observés avec le *placebo* (exacerbations de la toux, dyspnées et maux de tête).

Sources :

1. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1763474/fr/bpco-3-outils-pour-ameliorer-le-parcours-de-soins-des-patients
2. Quinn D, Barnes CN, Yates W. *et al.* Pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of revefenacin (TD-4208), a long-acting muscarinic antagonist, in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): results of two randomized, double-blind, phase 2 studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 48: 71–9.
3. https://www.drugs.com/nda/revefenacin_180129.html

3. Du nouveau dans la physiopathologie des céphalées et de la migraine

Il est admis depuis longtemps que la sensibilité douloureuse intracrânienne se limite à la dure-mère (l'enveloppe méningée la plus externe qui tapisse la voûte et la base du crâne) et à ses vaisseaux nourriciers. Inversement, la pie-mère, la méninge la plus fine qui tapisse les circonvolutions et sillons cérébraux, et ses vaisseaux nourriciers, sont considérés comme insensibles à la douleur. Ce postulat permet notamment aux neurochirurgiens de réaliser des craniotomies indolores sur des patients éveillés. Jusqu'à présent, ce postulat conditionnait également les recherches concernant le traitement des maux de tête, notamment celui de la migraine.

Or, des neurochirurgiens de l'Inserm, du CHU de Nice et d'Université Côte d'Azur ont pratiqué des stimulations mécaniques inhérentes à l'acte chirurgical chez des patients opérés pour extraction d'une tumeur cérébrale en craniotomie éveillée. Les patients devaient indiquer quand et où ils ressentaient une douleur et le chirurgien notait les structures crâniennes dont la stimulation provoquait cette douleur.

Contrairement à ce que la théorie admettait jusqu'à présent, des sensations douloureuses ont été rapportées par les patients, toutes du même côté que celui du stimulus. La douleur, brève et aiguë, s'arrêtait dès la fin de la stimulation. Les chercheurs ont notamment constaté que les stimulations de la pie-mère et de ses vaisseaux nourriciers entraînaient une douleur, localisée la plupart du temps dans le territoire sensitif V1, celui qui innerve le front, les orbites, la cornée, les régions temporales supérieures et antérieures, la racine du nez ainsi que la muqueuse nasale.

L'identification des récepteurs impliqués dans la détection des messages douloureux de ces régions n'a pu être réalisée pour des raisons éthiques, mais elle pourrait constituer un tout nouvel axe de recherche pour le traitement des céphalées et, notamment, de la migraine.

Source: Fontaine D, Almairac F, Dantucci S, Fernandez C, Dallel R, Pallud J, Lanteri-Minet M. Dural and pial-sensitive structures in humans : new inputs from awake craniotomies. *Brain* : <https://doi.org/10.1093/brain/awy005>

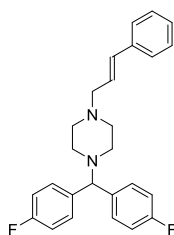
4. La flunarizine : une nouvelle approche pour le traitement de l'amyotrophie spinale

La flunarizine, dérivé de la pipéridine, est connue à ce jour comme médicament utilisé pour le traitement de fond de la migraine, voire de l'épilepsie... mais aussi pour ses nombreux effets indésirables. Or, dans le cadre d'une étude de criblage cellulaire à haut débit, une équipe française (Inserm UMR 1124, Universités Descartes et Paris Diderot) vient de démontrer que la même flunarizine aurait un intérêt majeur pour le traitement de l'amyotrophie spinale, maladie génétique rare et jusqu'alors incurable. Elle est due à une dégénérescence des motoneurons dans la moelle épinière qui entraîne une perte musculaire progressive. Les symptômes apparaissent

le plus souvent après la naissance, avec l'impossibilité d'acquiescer le port de tête, ou un peu plus tard dans la petite enfance, avec l'impossibilité de marcher. Plus rarement, les symptômes apparaissent à l'adolescence avec des troubles musculaires importants, mais compatibles avec une vie à peu près normale.

La maladie est due à une mutation sur le gène SMN (pour *Survival Motor Neuron*) qui entraîne un déficit de production d'une protéine qui est attirée dans les corps de Cajal, structures du noyau de la cellule où sont formés de petits ARN non codants impliqués dans une étape de maturation par épissage des ARN messagers précurseurs d'autres protéines. Dans l'amyotrophie spinale, toutes ces étapes sont altérées : les protéines SMN tronquées ne parviennent pas à rejoindre les corps de Cajal, la fabrication des petits ARN non codants est altérée, les ARN messagers présentent des problèmes de maturation et, au final, aboutissent à des protéines anormales ou déficientes dans tous les tissus.

Sur un modèle de fibroblastes prélevés chez des malades, seule la flunarizine s'est avérée capable de rétablir le fonctionnement des petits ARN non codants fabriqués dans les corps de Cajal pour la maturation des ARN messagers. Dans un modèle murin de la maladie, l'espérance de vie des animaux traités dès la naissance (une injection intramédullaire quotidienne de flunarizine) a augmenté de 40 % en moyenne, passant de 11 à 16 jours et même jusqu'à 36 jours chez une de ces souris.



Reste à confirmer ces résultats chez l'homme. Ceci pourrait ne pas être facile, car c'est une maladie rare et, de ce fait, il y a peu de sujets disponibles, et nombre d'entre eux sont déjà inclus dans un essai clinique d'évaluation d'un médicament de nouvelle génération ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2016. Ils ne peuvent donc pas être mobilisés pour un second essai. À terme, selon les auteurs, les deux approches thérapeutiques qui ciblent des mécanismes différents pourraient tout à fait devenir complémentaires pour favoriser la survie et la qualité de vie des patients.

Source : Sapaly D, Dos Santos M, Delers P, Biondi O, Quérol G, Houdebine L, et al. Small-molecule flunarizine increases SMN protein in nuclear Cajal bodies and motor function in a mouse model of spinal muscular atrophy. *Scientific Reports* 2018 (8), doi:10.1038/s41598-018-20219-1

5. Un nouveau gène dans l'hypertension artérielle

On savait depuis longtemps que l'hyperaldostéronisme primaire était l'une des principales formes d'hypertension artérielle (HTA) d'étiologie purement génétique (environ 10 % des HTA) et due à la production anormalement élevée d'aldostérone au niveau des glandes surrénales. Bien que l'on dispose de puissants médicaments antagonistes sélectifs de l'aldostérone, les patients atteints d'hyperaldostéronisme primaire restent souvent, et paradoxalement, résistants à ces traitements, sans que l'on sache pourquoi.

Or la découverte, par un groupe de chercheurs franco-allemands, d'un nouveau gène chez des malades âgés de moins de 25 ans et atteints d'hyperaldostéronisme primaire, gène appelé *CNCL2*, codant un canal chlorure, vient éclairer d'un visage tout nouveau cette pathologie dans la mesure où une mutation (dite « gain de fonction ») de ce canal se traduit par une production ininterrompue d'ions chlorures associée à la production continue d'aldostérone dans le cortex surrénalien. Ce mécanisme a été confirmé chez l'animal. À l'évidence, cette découverte ouvre des perspectives pharmacologiques nouvelles pour le traitement de cette forme d'HTA à la fois grave et rebelle aux traitements antihypertenseurs actuellement disponibles.

Source : Fernandes-Rosa FL, Daniil G, Orozco II, Göppner C, El Zein R, Jain V et al. A gain-of-function mutation in the *CLCN2* chloride channel gene causes primary aldosteronism. *Nature Genetics*, 2018, doi: 10.1038/s41588-018-0053-8

6. De l'intérêt des essais cliniques prospectifs à grande échelle

Il est bien connu que l'administration de grands volumes de produits de contraste iodés, lors d'examens radiologiques à visée diagnostique ou interventionnelle (tomographies, angiographies et/ou angioplasties coronaires, etc.), est associée à un risque non négligeable d'insuffisance rénale sévère, mais souvent réversible, dans les 72 heures qui suivent l'intervention. Ce risque est d'autant plus important que préexistent une maladie

rénale chronique, une néphropathie diabétique, une insuffisance cardiaque, ou tout simplement un âge supérieur à 75 ans. Or, depuis les années 90, le classique prétraitement de ces patients par une perfusion intraveineuse d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % a été largement critiqué sur la base de nombreuses petites études cliniques (de 50 à 100 patients) montrant la supériorité d'une perfusion de bicarbonate de sodium à 1,26 %, ou le traitement par voie orale, pendant cinq jours de N-acétylcystéine, par rapport au traitement salé. Quelques doutes persistaient cependant quant à la véracité de ces affirmations, notamment à la suite d'une métaanalyse qui a conduit les Autorités américaines à conduire un vaste essai clinique multicentrique et prospectif, l'essai « PRESERVE » (*Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography*) qui vient d'être publié dans la revue *New England Journal of Medicine*.

L'essai a été conduit chez 5 177 patients, non diabétiques, à risques modérés d'insuffisance rénale (créatinine supérieure à 0,5 mg/L), les patients trop sévères étant exclus. Le critère principal de l'étude était composite (mortalité, recours à la dialyse, persistance d'une créatininémie supérieure à 50 % de sa valeur normale au-delà de 90 jours). La répartition des traitements a été faite selon un plan factoriel 2/2 : d'un côté, bicarbonate de sodium à 1,26 % *versus* chlorure de sodium à 0,9 % par voie intraveineuse, de l'autre N-acétylcystéine ou *placebo* pendant 5 jours avant l'intervention.

L'essai a été interrompu assez rapidement du fait de l'absence totale de différence statistique entre les groupes, et ceci, quels que soient les critères de jugement considérés. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait aucune supériorité du bicarbonate de sodium ou de la N-acétylcystéine par rapport au chlorure de sodium pour la prévention des risques d'insuffisance rénale chez les patients devant recourir à un examen où une quantité importante de produits de contraste devait être utilisée.

L'essai PRESERVE montre une fois de plus les limites qu'il faut accorder aux essais cliniques de faible taille, monocentriques, de faible puissance statistique, à la différence d'essais prospectifs, contrôlés, multicentriques et surtout basés sur des critères de jugements clinicobiologique solides.

Source : Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, Garcia S, Cass A, Thwin SS et al for the PRESERVE Trial Group. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med* 2018; 378: 603–614. DOI : 10.1056/NEJMoa1710933.

7. Les « briques d'ADN » : un nouveau matériel pour des nano-outils 3D

Les acides nucléiques (ADN et ARN) sont déjà largement utilisés pour construire des structures à l'échelle nanométriques, toujours plus complexes, pour des applications variées telles que la biologie structurale, la biophysique, la biologie de synthèse et photonique. Jusqu'à présent ces nanostructures d'acides nucléiques sont limitées par leur taille (une dizaine de brins d'ADN) et leur capacité à s'auto-assembler. La possibilité de replier ces nanostructures pour ne former qu'un seul long brin formé de centaines de brins d'ADN a permis de concevoir des nanostructures à l'échelle du mégadalton. Or, dans un article publié dans la revue *Nature*, vient d'être proposée la construction de nouvelles structures nanoscopiques d'acides nucléiques conçues, cette fois, comme des « briques d'ADN » et capables de s'auto-assembler, sans nécessiter d'autorepliement, et pouvant conduire à la construction d'objets 3D. Si les premières de ces structures comprenaient au maximum 32 nucléotides (4 briques de 8 nucléotides), on peut aujourd'hui non seulement être capable d'auto-assembler des centaines de ces brins avec des briques différentes (on est ainsi passé à des briques de 8 à 13 nucléotides) allant de 0,1 à 1 gigadalton. Mieux, on peut même assembler entre elles des dizaines de milliers de ces structures individuelles pour former des briques de l'ordre de 30 000 nucléotides, en 3D, par autoarrangement ou tétramérisation. Diverses formes de ces assemblages 3D ont pu être conçues et mener à l'impression de formes géométriques aussi différentes que des lettres ou des hélices (même une image d'ours !) et l'on peut facilement imaginer qu'en optimisant cette technique on pourra bientôt créer des structures encore plus complexes, douées cette fois de fonctionnalité.

Source : Ong LL, Hanikel N, Yaqui OK, Grun C, Strauss MT, Bron P, et al. Programmable self-assembly of three-dimensional nanostructures from 10,000 unique components. *Nature* 2017, 552 (7683) : 72-77. Doi : 10.1038/nature24648.

8. *Inflenzinum* en traitement préventif contre un syndrome grippal ?

Les médecins généralistes sont dans une impasse lors du refus par les patients d'une vaccination antigrippale. La prescription par voie orale du médicament homéopathique *Influenzinum*, qui est une dilution, le plus souvent à la neuvième centésimale (9CH) de la souche vaccinale allopathique, est souvent faite sans aucune preuve scientifique ou clinique de son efficacité.

L'étude rétrospective, réalisée par le département de médecine générale de l'université d'Aix — Marseille, a fait participer 46 médecins généralistes investigateurs sur 5 départements des régions Centre et Rhône-Alpes. Ils ont

recruté 3 514 patients qui ont rempli un questionnaire d'auto-évaluation, portant sur la survenue éventuelle d'un syndrome grippal au cours de la saison hivernale 2014 - 2015. Le taux de participation était de 54,6 %. Pour tenir compte du nombre relativement restreint des patients ayant pris l'*Influenzinum* (241, soit 6 %), un appariement a été fait de 2 patients non traités pour 1 traité. Trois analyses statistiques en sous-groupes étaient prévues : la première comprenait les patients dont le syndrome grippal avait été diagnostiqué par un médecin, la deuxième en restreignant l'analyse aux seuls patients ayant reçu une prescription médicale d'*Influenzinum*, la troisième aux patients ayant reçu une prescription médicale et s'étant déclarés « observants ». La moyenne d'âge était de 50 ans avec une proportion de femmes de 67,9 %, le taux de traitement chez les patients qui en avaient l'indication était de 38,6 % (pour la France entière, le pourcentage de vaccination allopathique était de 47 %).

Les résultats ne montrent pas d'effet significatif sur la survenue d'un syndrome grippal, aussi bien pour l'analyse de l'ensemble du groupe des patients ayant déclaré avoir pris de l'*Influenzinum*, que pour l'analyse dans les trois sous-groupes. Ces résultats décevants pourraient s'expliquer par le faible échantillon de patients — un argument très souvent employé dans les études de traitements homéopathiques —, mais dans celle où le rapport des cotes exprimant l'efficacité du traitement tendait vers 1, ce qui laisse présager que même si l'échantillon était plus grand, le résultat n'aurait pas été statistiquement significatif. Un autre élément à prendre en compte est la composition de la souche vaccinale elle-même qui, en 2015, ne contenait qu'une partie des virus circulants. Le recueil de données par auto-évaluation pouvait aussi comporter des biais, notamment par surdéclaration de syndrome grippal : 22,5 % dans cette étude contre 8 % dans la population générale.

La prise d'*Influenzinum* pourrait paraître comme un moyen alternatif à la vaccination antigrippale, mais son efficacité n'est pas démontrée. Il est donc indispensable d'informer les patients présentant l'indication que seul le vaccin allopathique reste un moyen sûr de prévention.

Source : C. Marinone, M. Bastard, P-A. Bonnet, G. Gentile, L. Casanova. Efficacité d'un traitement préventif par *Influenzinum* en période hivernale contre la survenue d'un syndrome grippal. *Thérapie*, 2017 ; 72 : 465-474.

Santé, Société & Environnement

9. Contamination au plomb en Guyane

Une enquête inédite sur la contamination au plomb en Guyane, baptisée « *Guyaplomb* » a confirmé la crainte d'« une imprégnation élevée » au mercure en Guyane, a indiqué Audrey Andrieu, de la Cellule interrégionale d'épidémiologie (CIRE). Cette étude a été menée, de 2015 à 2017, sur près de 600 jeunes Guyanais de moins de 6 ans. Les résultats montrent qu'avec 22,8 µg/L (microgrammes de plomb par litre de sang) en Guyane, la moyenne géométrique est plus élevée que la moyenne nationale (15 µg/L), en Martinique (19,8 µg/L) et en Guadeloupe (20,7 µg/L).

10. Abus d'alcool, démences et maladie d'Alzheimer.

Si la consommation modérée d'alcool, le fameux paradoxe français, a pu un temps donner bonne conscience à nos concitoyens, la réalité est toute autre lorsque l'on s'intéresse à la consommation excessive d'alcool, estimée à six verres ou plus par jour pour les hommes et quatre pour les femmes. En plus des répercussions déjà connues de cette consommation aux niveaux hépatique et cardiovasculaire, une étude française vient de publier dans la revue *The Lancet Public Health* qu'elle est aussi associée à un triplement du risque de démences à la fois précoces (avant 65 ans), directement attribuable à l'alcool (type syndrome de Korsakoff), mais aussi vasculaires, résultant à plus long terme à des accidents vasculaires cérébraux et surtout un doublement du risque de maladies neurodégénératives de type Alzheimer.

Ce type d'étude rétrospective à partir de très larges cohortes est difficile à mener, car les personnes alcooliques refusent, dans la plupart des cas, d'y participer. Pour contourner ce problème, les chercheurs ont utilisé les informations issues du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information qui renseigne toutes les causes d'hospitalisation, soit ici une base de 31,6 millions d'adultes (> 20 ans) hospitalisés entre 2008 et 2013. Parmi celles-ci, 1,3 million étaient affectées de démences et 950 000 présentaient une consommation excessive d'alcool (dont 85 % une dépendance). Après exclusion des cas de démences attribuables à une pathologie d'étiologie bien identifiée, les chercheurs ont retrouvé une consommation excessive d'alcool dans 57 % des démences précoces et 8 % de celles survenues après 65 ans. Pour l'ensemble des adultes hospitalisés, les taux d'alcoolisme étaient évalués à 6,2 % chez les hommes et 1,5 % chez les femmes.

Compte tenu de la puissance statistique de cette étude, et après avoir pris en compte les autres facteurs de risque de démence, les chercheurs estiment qu'il s'agit là d'un facteur de risque de démence (modifiable si l'on s'en donne

les moyens) pouvant être considéré pour la société comme le plus important, devant le tabagisme ou l'hypertension artérielle. Bien que les mécanismes intrinsèques de cette toxicité restent non explorés dans cette étude, et que l'on ne puisse pas par exemple avoir une idée du seuil au-delà duquel le risque de démence devient élevé, les auteurs considèrent que l'alcool pourrait surtout accélérer les processus naturels de dégénérescence neuronale caractéristiques de ces maladies.

Source: Schwarzing M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a national retrospective cohort study. *Public Health* [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7)

« Biotechs » dans le domaine de la santé

VAXINANO

Vaxinano est une *start up* spécialisée dans le développement de vaccins prophylactiques et thérapeutiques pour les maladies infectieuses, en santé humaine et vétérinaire. Elle est incubée par Eurasanté et localisée à la Faculté de Médecine de l'Université de Lille 2, au sein du centre international de recherche sur l'inflammation (LIRIC-UMR 995), en partenariat avec l'INSERM et le CHRU. Les fondateurs sont Vincent Lemonnier, un diplômé d'EDHEC Lille (1996) et HEC Paris, MBA (2003), et le Pr Didier Betbeder, spécialiste des nanoparticules polysaccharidiques avec une bicouche de phospholipides.

La technologie de Vaxinano est centrée sur l'utilisation de nanoparticules à base d'amidon et de lipides, biodisponibles et bioéliminables. Ces nanovecteurs sont capables de transporter des antigènes pour la délivrance cellulaire, sans adjuvant, avec d'excellentes capacités de chargement et d'association. Ils sont totalement éliminés par le tractus gastro-intestinal en quelques heures et peuvent être administrés par voie intranasale, sans aiguille, où ils induisent une immunité efficace de la muqueuse. De nombreuses autres voies d'administration (intramusculaires, intradermiques...) restent possibles. En outre, la technologie de Vaxinano stabilise les vaccins et rend leur stockage facile (rupture possible de la chaîne du froid).

La preuve du concept a été apportée, en collaboration avec le Pr Isabelle Dimier-Poisson (Université Rabelais, Tours), par la mise au point d'un vaccin contre la toxoplasmose, dont la prévalence humaine est de 35 %, sur un modèle expérimental, ainsi que sur une espèce cible : la brebis. Il s'agit là du premier vaccin sous-unitaire induisant une protection de tout l'organisme contre une infection parasitaire orale. En effet, contrairement au vaccin concurrent qui utilise des parasites vivants atténués pouvant présenter le risque d'une réversion et d'instabilité, la technologie de Vaxinano mime un parasite de synthèse, excluant ainsi les risques d'infection.

Fin 2017, Vaxinano a levé 1,6 million d'euros pour son vaccin ciblant la toxoplasmose. Par ailleurs, ce projet dénommé TOXOFREE a obtenu le Label d'Excellence de la Commission européenne dans le cadre du programme Recherche et Innovation 2014 - 2020 (H2020).

Rappelons que la *toxoplasmose* est une infection due au parasite *Toxoplasma gondii* transmise par les animaux domestiques, surtout le chat. Particulièrement dangereuse pour le fœtus, la toxoplasmose nécessite un suivi régulier de la femme enceinte et de son bébé. Chaque année, plus de 2 700 femmes seraient infectées par la toxoplasmose pendant leur grossesse, avec un risque de 25 à 30 % de transmettre la maladie au fœtus.

Sources :

www.vaxinano.com/fr

<http://www.vaxinano.com/fr/news-15.html>

<http://www.parents.fr/grossesse/sante/la-toxoplasmose-chez-la-femme-enceinte-77824>

Ont participé à la rédaction de cette Lettre n°56 : Alain Berdeaux, Claude Monneret, Alain Gouyette, Jean-Claude Chaumeil.